

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-203961

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月4日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 9/08
33/06
33/14

識別記号

A D P

F I

A 6 1 K 9/08
33/06
33/14

A D P J

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平9-23350

(22) 出願日 平成9年(1997) 1月21日

(71) 出願人 596124690

ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社
東京都港区赤坂二丁目17番51号

(72) 発明者 福田 泰彦

滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番地1号

(72) 発明者 片岡 美紀子

滋賀県甲賀郡甲西町大字針59-27-513

(72) 発明者 隈本 巧

滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番地1号

(74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外1名)

(54) 【発明の名称】 糖尿病患者用電解質輸液剤

(57) 【要約】

【構成】本発明は、血漿濃度に近似したナトリウムイオン、カリウムイオン、クロールイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、炭酸水素イオン及びクエン酸を含有し、pHが7.0~7.8に調整された電解質輸液剤である。

【効果】本発明の電解質輸液剤は、糖尿病患者に対して、水・電解質の補給をバランス良く行い、かつ動脈血pHの低下をアルカローシスになることなく是正する効果を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】電解質イオンを下記の組成範囲で含有し、pHが7.0～7.8であることを特徴とする糖尿病患者用電解質輸液剤。

電解質	組成範囲 (mEq/L)
ナトリウムイオン	120～150
カリウムイオン	0～10
クロールイオン	90～120
カルシウムイオン	0～5
マグネシウムイオン	0～5
炭酸水素イオン	20～35
クエン酸イオン	1～5

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規な糖尿病患者用電解質輸液剤に関し、より詳しくは、糖尿病性ケトアシドーシスにおける水、電解質のバランスを効果的に補正しうる電解質輸液剤に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病性ケトアシドーシスは、糖尿病に伴う急性合併症の一つであり、その基本的病像は、高血糖、高ケトン血症、細胞内外の脱水および電解質喪失である（堀田 饒，medicina, 32（増刊号），371-373, 1995）。その治療の基本は、インスリンの投与、水・電解質補給および合併症対策であり、水・電解質補給としては生理食塩液が第一選択として用いられている。さらに、補液とインスリンでアシドーシスが是正せず、動脈血pHが7.0以下、血漿炭酸水素イオン濃度5mEq/Lのような重篤なアシドーシスに対しては、その是正を目的として炭酸水素ナトリウム水溶液の投与も行われている（兼子俊男，臨牀と研究，66，2114-2117, 1989）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来の治療法においては、生理食塩液の大量投与が基本となっているが、この場合、電解質のバランスが問題となり、クロールイオンの大量投与による高クロール血症が危惧される。さらに、アシドーシスの是正を目的として炭酸水素ナトリウムを用いる場合、過剰投与による動脈血pHのアルカリ側への逆転によるアルカローシスが問題となるため、その投与量の加減は難しく、pHが7.2に近づいたら投与を中断すべきであるとされている（堀田 饒，medicina, 32（増刊号），371-373, 1995）。また、炭酸水素ナトリウムとその他の重要な電解質を配合した脱水補給のための電解質輸液剤は無いため、炭酸水素ナトリウム水溶液の投与に際しては、用時に輸液剤に混注するか別のルートより投与しなければならず操作は煩雑なものとならざるを得なかった。

【0004】また、電解質輸液剤としては、従来より乳酸リンゲル液や酢酸リンゲル液が、術中・術後の水・電

解質補給を主な目的として使用されているが、これらの中にアルカリ化剤として配合されている乳酸イオンや酢酸イオンは代謝を介してアルカリ化効果を発揮するため、糖尿病時のような急性の代謝異常を是正するには必ずしも好ましくない。

【0005】これらの問題に対し、本発明の目的は糖尿病、特に糖尿病性ケトアシドーシス時における水・電解質をバランス良く補正でき、かつ動脈血pHの低下を、アルカローシスになることなく是正できる電解質輸液剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意研究した結果、血漿電解質の組成に近似し、かつ血漿濃度に近似した炭酸水素イオン含有電解質輸液剤に上記課題を解決できることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明によれば電解質イオンを下記の範囲で含有し、かつpHが7.0～7.8であることを特徴とする糖尿病患者用電解質輸液剤が提供される。

電解質	組成範囲 (mEq/L)
ナトリウムイオン	120～150
カリウムイオン	0～10
クロールイオン	90～120
カルシウムイオン	0～5
マグネシウムイオン	0～5
炭酸水素イオン	20～35
クエン酸イオン	1～5

【0008】本発明の電解質輸液剤は、アルカリ化剤として炭酸水素イオンが配合されており、乳酸イオンや酢酸イオンをアルカリ化剤として使用した場合と異なり、副作用の心配が無くアシドーシスの是正が可能である。

【0009】

【発明の実施の形態】上記本発明の電解質輸液剤の各成分及びpHのより好ましい範囲としては次の通りである。

電解質	組成範囲 (mEq/L)
ナトリウムイオン	125～145
カリウムイオン	0～5
クロールイオン	95～115
カルシウムイオン	1～4
マグネシウムイオン	1～4
炭酸水素イオン	22～33
クエン酸イオン	1～4
pH	7.1～7.4

【0010】更に、上記電解質輸液剤には、ソルビトール、キシリトールおよびグリセリン等の糖源を添加しても良い。更にまた、必要に応じて微量元素などの成分を添加することも可能である。

【0011】上記電解質イオン組成に用いられる化合物としては、従来使用されているものは何れも可能であ

り、例えば、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、塩化カリウム、ヨウ化カリウム、クエン酸カリウム、酢酸カリウム、クエン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、グルコン酸カリウム、グルコン酸カルシウム、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム等を挙げることができる。また、これらは水和物としても使用できる。

【0012】本発明の電解質輸液剤は、種々の方法により製造でき、例えば各々の成分を秤量後、注射用蒸留水に溶解した後、pHを7.0~7.8、好ましくはpHを7.1~7.4に調整することにより製造できる。また、本発明の電解質輸液剤を、ガラス容器、プラスチックボトル又はプラスチックバッグに充填し、密封後、高圧蒸気滅菌することができる。

【0013】本発明の電解質輸液剤は、肝障害、糖尿病、外科侵襲時等に用いられ、電解質の補給をバランス良く行うことができる。従って、本発明の電解質輸液剤の投与法は、他の電解質輸液剤と同様に静脈からの注入が可能である。また、本発明の電解質輸液剤の投与量は、患者の病態、年齢、体重等に応じて適宜増減させることができるが、通常成人一日あたり500~8000ml、好ましくは1000~6000ml程度の量であるのがよい。

【0014】

【作用】本発明の電解質輸液剤は、糖尿病性ケトアシドーシス時における水・電解質の補給をバランス良く行い、かつ動脈血pHの低下を、アルカローシスになることなく是正する作用を有する。

【0015】

【実施例】以下に、実施例および試験例に基づいて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0016】〔実施例1〕塩化ナトリウム 3.07g、グルコン酸カリウム 0.469g、グルコン酸カルシウム・H₂O 0.336g、硫酸マグネシウム・7H₂O 0.123g、炭酸水素ナトリウム 1.26gを常温で注射用蒸留水に溶解し、更にクエン酸・H₂O 0.105gを添加し、pHを7.2に調整した後、全量を500mlとした液を、孔径0.22μmのメンブランフィルターでろ過し、その液を窒素雰囲気下でガラス容器に充填、密栓し、常法に従って高圧蒸気滅菌を行い、電解質輸液剤を調製した。

〔実施例2〕塩化ナトリウム 3.07g、グルコン酸カリウム・H₂O 0.469g、グルコン酸カルシウム 0.336g、硫酸マグネシウム・7H₂O 0.

1.23g、炭酸水素ナトリウム 1.43g、クエン酸・H₂O 0.105gを常温で注射用蒸留水に溶解し、全量を500mlとした。ついで、実施例1と同様にして電解質輸液剤を調製した。

〔実施例3〕塩化ナトリウム 3.21g、炭酸水素ナトリウム 1.26g、クエン酸・H₂O 0.105gを常温で注射用蒸留水に溶解し、全量を500mlとした。ついで、実施例1と同様にして電解質輸液剤を調製した。

10 【0017】〔試験例〕9週齢のSD系雄性ラットを用い糖尿病性ケトアシドーシスモデル（ストレプトゾトシン120mg/kg投与により誘発した）を作製し、2日飼育した。その後、ウレタン麻酔下にて大腿静脈にカテーテルを留置し、被験液として実施例1あるいは市販の生理食塩液（対照例1）または酢酸リンゲル液（対照例2）をそれぞれ3時間投与した。またヒトインスリン注射液を各被験液に混注し、ラット体重1kgあたり3時間で15unitの投与を行った。投与時間は、はじめの15分は240ml/kg/hr、次の45分は120ml/kg/hr、最後の120分は60ml/kg/hrとした。採血は大腿動脈より行い、被験液投与前（0分）、投与後15、30、60、120および180分の各ポイントにおいて採血を行った。測定は、血液pHおよび血漿電解質（0、60、120および180分のみ）について行った。なお、参考として同週齢の健康ラットについても同様の採血を行った。これらの結果を図1及び表1に示した。

30 【0018】図1に示したごとく、血液pHは各群ともストレプトゾトシンの投与により大きく低下したが、各被験液の投与により回復し、その程度は実施例1で最も良好であった。実施例1の投与における血液pHは7.3近くまで改善したが、逆転してアルカローシスとなることはなかった。これらのことから、実施例1の投与によりアルカローシスになることなく血液pHの速やかな是正が可能であることが明らかとなった。

40 【0019】表1に血漿電解質濃度の経時変化を示した。血漿クロール濃度は対照例1で著しく増加したが、実施例1および対照例2ではそのような増加は認められなかった。血漿ナトリウムおよびカリウム濃度については、糖尿病によって生じた異常が、実施例1の投与により健常の値に近づくことが示された。これらのことから、実施例1の投与により血漿電解質の乱れを起こすことなく水・電解質補給が可能であることが明らかとなった。

【0020】

【表1】

血漿電解質濃度の経時変化

		ナトリウム(mEq/L)			
例数		0分	60分	120分	180分
実施例1	8	136.4±0.5	141.4±0.4	143.5±0.3	142.0±0.2
対照例1	8	136.7±0.6	141.7±0.5	143.9±0.7	145.2±1.2
対照例2	8	136.2±0.4	142.2±0.5	143.6±0.5	143.0±0.5
健常	8	142.2±0.5	142.7±0.5	142.1±0.5	141.1±0.4

		カリウム(mEq/L)			
例数		0分	60分	120分	180分
実施例1	8	6.47±0.21	4.21±0.28	4.09±0.19	4.06±0.11
対照例1	8	6.42±0.25	4.34±0.15	4.07±0.17	4.15±0.10
対照例2	8	6.48±0.31	4.25±0.33	4.20±0.39	4.23±0.05
健常	8	4.10±0.11	4.25±0.23	4.33±0.25	4.32±0.19

		クロール(mEq/L)			
例数		0分	60分	120分	180分
実施例1	8	108.6±1.0	111.3±0.4	110.1±0.4	112.6±0.5
対照例1	8	108.1±0.5	123.0±0.7	125.5±0.6	126.7±0.2
対照例2	8	109.1±0.7	110.7±0.7	110.4±1.1	112.3±0.1
健常	8	109.2±0.8	110.5±0.5	110.1±0.4	108.3±0.3

数値は平均値±標準誤差で示す

【0021】

【発明の効果】以上のように、本発明の炭酸水素イオンを含有する電解質輸液剤は、糖尿病患者に対して、水・電解質をバランス良く補給でき、かつ動脈血pHの低下を、アルカローシスになることなく是正できる。

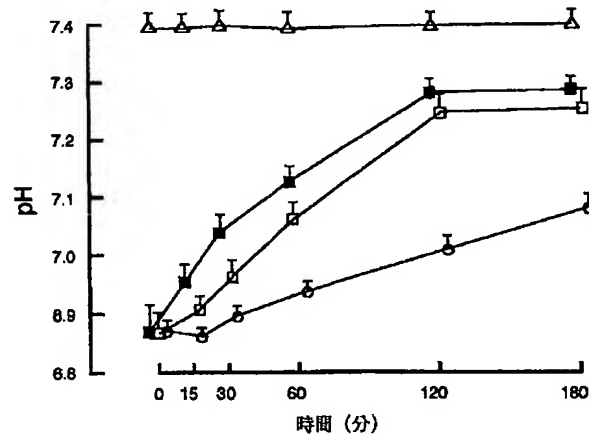
*

*【0022】

【図面の簡単な説明】

【図1】試験例における、血液pHの経時変化を示す図である。

【図1】



数値は平均値±標準誤差で示す

■: 実施例1 (8例) ○: 対照例1 (8例)
 □: 対照例2 (8例) △: 健常 (8例)

***.NOTICES ***

**JPO and NCIP are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Electrolyte transfusions for diabetics which contain electrolyte ion in the following presentation range, and are characterized by pH being 7.0-7.8.

Electrolyte Presentation range (mEq/L)

Sodium ion 120 - 150 potassium ion 0- 10 calcium ion 90 to 120 magnesium ion 0- 5
bicarbonate 20- 35 citric-acid ion 1- 5

[Translation done.]

*NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

Ketoacidosis = acidosis from ↑ Ketones

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the electrolyte transfusions which can amend the balance of the water in diabetic ketoacidosis, and an electrolyte effectively in more detail about the new electrolyte transfusions for diabetics.

[0002]

[Description of the Prior Art] Diabetic ketoacidosis is one of the acute complication accompanying diabetes mellitus, and the fundamental clinical picture is dehydration and electrolyte loss of hyperglycemia, the hyperketonemia, and cell inside and outside (373 371- the Hotta **, medicina, 32 (special number number), 1995). The base of the therapy is administration, water and electrolyte supply, and the cure against complication of an insulin, and a physiological salt solution is used as a first choice as water and electrolyte supply. Furthermore, acidosis does not correct by the water addition and the insulin, but administration of a sodium-hydrogencarbonate water solution is also performed for the purpose of the correction to critical acidosis [like 7.0 or less and plasma carbonic acid hydrogen-ion-concentration 5 mEq/L] whose arterial blood pH is (2117 2114- Toshio Kaneko, **** and research, 66, 1989).

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In the conventional cure, although extensive administration of a physiological salt solution has been to the base, electrolytic balance poses a problem in this case, and it is apprehensive about high crawl **** by extensive administration of crawl ion. Furthermore, since the alkalosis by the inversion by the side of the alkali of the arterial blood pH by over-medication poses a problem when using a sodium hydrogencarbonate for the purpose of correction of acidosis, the degree of the dose is supposed that administration should be interrupted, if it is difficult and pH approaches 7.2 (373 371- the Hotta **, medicina, 32 (special number number), 1995). in order [moreover,] for there to be no electrolyte transfusions for the dehydration supply which blended a sodium hydrogencarbonate and other important electrolytes -- administration of a sodium-hydrogencarbonate water solution -- facing -- business -- it sometimes had to be injected in mix at transfusions, or a medicine had to be prescribed for the patient from another root, and actuation could not but become complicated.

[0004] Moreover, as electrolyte transfusions, the lactic-acid ion or acetic-acid ion which are blended as an alkalization agent in these although lactated Ringer's solution and acetic-acid Ringer's solution are used from before considering into the trap and postoperative water and electrolyte supply as main purposes are not necessarily desirable for correcting an acute metabolic error like [at the time of diabetes mellitus] in order to demonstrate the alkalization effectiveness through a metabolic turnover.

[0005] To these problems, the purpose of this invention can amend diabetes mellitus, especially the water and the electrolyte at the time of diabetic ketoacidosis with sufficient balance, and it is in offering the electrolyte transfusions which can correct the fall of arterial blood pH, without becoming alkalosis.

[0006]

[Means for Solving the Problem] As a result of inquiring wholeheartedly, this invention persons find out that the above-mentioned technical problem is solvable to the bicarbonate content electrolyte transfusions which approximated to the presentation of a plasma electrolyte and were approximated to plasma concentration, and came to complete this invention.

[0007] That is, the electrolyte transfusions for diabetics which contain electrolyte ion in the following range according to this invention, and are characterized by pH being 7.0-7.8 are offered.

Electrolyte Presentation (mEq/L)

Sodium ion 120 - 150 potassium ion 0- 10 crawl ion 90 to 120 calcium ion 0- 5 magnesium ion 0- 5

bicarbonate 20- 35 citric-acid ion 1- 5 [0008] The bicarbonate is blended as an alkalization agent, unlike the case where lactic-acid ion and acetic-acid ion are used as an alkalization agent, the electrolyte transfusions of this invention do not have worries about a side effect, and correction of acidosis is possible for them.

[0009]

[Embodiment of the Invention] As each component of the electrolyte transfusions of above-mentioned this invention, and more desirable range of pH, it is as follows.

Electrolyte Presentation range (mEq/L)

Sodium ion 125 - 145 potassium ion 0- 5 calcium ion 95 to 115 magnesium ion 1- 4 bicarbonate 22- 33 citric-acid ion 1- 4pH 7.1-7.4 [0010] Furthermore, to the above-mentioned electrolyte transfusions, the sugar source of a sorbitol, xylitol, a glycerol, etc. may be added. Furthermore, it is also possible to add components, such as a trace element, if needed again.

[0011] As a compound used for the above-mentioned electrolyte ion presentation, each thing currently used conventionally is possible, for example, can mention a sodium chloride, a sodium hydrogencarbonate, a potassium hydrogencarbonate, sodium acetate, a sodium citrate, potassium chloride, potassium iodide, potassium citrate, potassium acetate, calcium citrate, calcium glycerophosphate, potassium gluconate, calcium gluconate, magnesium sulfate, a magnesium chloride, a calcium chloride, etc. Moreover, these can be used also as a hydrate.

[0012] After it can manufacture the electrolyte transfusions of this invention by various approaches, for example, they dissolve each component in distilled water for injection after weighing capacity, they can manufacture pH 7.0-7.8, and by adjusting pH to 7.1-7.4 preferably. Moreover, glassware, a plastics bottle, or a plastics bag can be filled up with the electrolyte transfusions of this invention, and they can carry out autoclave sterilization after seal.

[0013] The electrolyte transfusions of this invention are used at the time of a hepatopathy, diabetes mellitus, and surgical stress etc., and can perform supply of an electrolyte with sufficient balance. Therefore, the method of prescribing the electrolyte transfusions of this invention for the patient can be poured in from a vein like other electrolyte transfusions. Moreover, although it can be made to fluctuate suitably according to a patient's symptoms, age, weight, etc., as for the dose of the electrolyte transfusions of this invention, it is usually good that it is [500-8000ml / per adult day] the amount of about 1000-6000ml preferably.

[0014]

[Function] The electrolyte transfusions of this invention perform supply of the water and the electrolyte at the time of diabetic ketoacidosis with sufficient balance, and have the operation which corrects the fall of arterial blood pH, without becoming alkalosis.

[0015]

[Example] Although this invention is explained more below at a detail based on an example and the example of a trial, this invention is not limited to these examples.

[0016] [Example 1] Sodium chloride 3.07g, potassium gluconate 0.469g, Calcium gluconate andH₂O 0.336g, magnesium sulfate and7H₂O 0.123g, Sodium hydrogencarbonate 1.26g is dissolved in distilled water for injection in ordinary temperature. Furthermore, a citric acid andH₂O After adding 0.105g and adjusting pH to 7.2, It filtered with the membrane filter of 0.22 micrometers of apertures, and the liquid was filled up with the bottom of nitrogen-gas-atmosphere mind into glassware, the liquid which set the whole quantity to 500ml was sealed, autoclave sterilization was performed according to the conventional method, and electrolyte transfusions were prepared.

[Example 2] Sodium chloride 3.07g, potassium gluconate andH₂O 0.469g, calcium gluconate 0.336g, magnesium sulfate and7H₂O 0.123g, sodium hydrogencarbonate 1.43g, a citric acid andH₂O 0.105g was dissolved in distilled water for injection in ordinary temperature, and the whole quantity was set to 500ml. Subsequently, electrolyte transfusions were prepared like the example 1.

[Example 3] Sodium chloride 3.21g, sodium hydrogencarbonate 1.26g, a citric acid andH₂O 0.105g was dissolved in distilled water for injection in ordinary temperature, and the whole quantity was set to 500ml. Subsequently, electrolyte transfusions were prepared like the example 1.

[0017] [Example of a trial] The diabetic ketoacidosis model (it induced by streptozotocin 120mg/kg administration) was produced using 9-weeks old SD system male rat, and it bred on the 2nd. Then, the catheter was detained in the femoral vein and the bottom of urethane anesthesia was medicated with the physiological salt solution (example 1 of contrast) or acetic-acid Ringer's solution (example 2 of contrast) of an example 1 or marketing as test solution for 3 hours, respectively. Moreover, the human insulin parenteral solution was injected in mix in each test solution, and 15unit(s) were prescribed for the patient per rat weight of 1kg in 3 hours. 240 ml/kg/hr and the following 45 minutes were made into 120 ml/kg/hr, and administration time

amount made the last 120 minutes 60 ml/kg/hr for 15 minutes of the start. Blood collecting was performed from the femoral artery and it collected blood in each point for 180 minutes before test-solution administration (0 minute) and after [15, 30, and 60,120] administration. Measurement followed blood pH and a plasma electrolyte only for 0, 60,120, and 180 minutes. In addition, blood collecting with the same said of the healthy rat of this week-old as reference was performed. These results were shown in drawing 1 and Table 1.

[0018] As shown in drawing 1 , although each group fell greatly by administration of a streptozotocin, administration of each test solution recovered blood pH, and the extent was the best in the example 1. Although the blood pH in administration of an example 1 has improved to about 7.3, it reversed and it did not become alkalosis. It became clear from these things for prompt correction of blood pH to be possible, without becoming alkalosis by administration of an example 1.

[0019] Aging of plasma electrolytic concentration was shown in Table 1. Although plasma crawl concentration increased remarkably in the example 1 of contrast, such an increment was not accepted in an example 1 and the example 2 of contrast. About plasma sodium and potassium levels, it was shown that the abnormalities produced by diabetes mellitus approach a healthy value by administration of an example 1. It became clear from these things for water and electrolyte supply to be possible, without causing turbulence of a plasma electrolyte by administration of an example 1.

[0020]

[Table 1]

血漿電解質濃度の経時変化					
ナトリウム (mEq/L)					
	例数	0分	60分	120分	180分
実施例1	8	136.4±0.5	141.4±0.4	143.5±0.3	142.0±0.2
対照例1	8	136.7±0.6	141.7±0.5	143.9±0.7	145.2±1.2
対照例2	8	136.2±0.4	142.2±0.5	143.6±0.5	143.0±0.5
健常	8	142.2±0.5	142.7±0.5	142.1±0.5	141.1±0.4
カリウム (mEq/L)					
	例数	0分	60分	120分	180分
実施例1	8	6.47±0.21	4.21±0.28	4.09±0.19	4.06±0.11
対照例1	8	6.42±0.25	4.34±0.15	4.07±0.17	4.15±0.10
対照例2	8	6.48±0.31	4.25±0.33	4.20±0.39	4.23±0.05
健常	8	4.10±0.11	4.25±0.23	4.33±0.25	4.32±0.19
クロール (mEq/L)					
	例数	0分	60分	120分	180分
実施例1	8	108.6±1.0	111.3±0.4	110.1±0.4	112.6±0.5
対照例1	8	108.1±0.5	123.0±0.7	125.5±0.6	126.7±0.2
対照例2	8	109.1±0.7	110.7±0.7	110.4±1.1	112.3±0.1
健常	8	109.2±0.8	110.5±0.5	110.1±0.4	108.3±0.3

数値は平均値±標準誤差で示す

[0021]

[Effect of the Invention] As mentioned above, to a diabetic, the electrolyte transfusions containing the bicarbonate of this invention can supply water and an electrolyte with sufficient balance, and they can correct the fall of arterial blood pH, without becoming alkalosis.

[0022]

[Translation done.]